

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 7/34
C 07 c, 49/82
A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 q, 24
12 q, 14/04
30 h, 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 2301541

21

Aktenzeichen: P 23 01 541.0

22

Anmeldetag: 12. Januar 1973

43

Offenlegungstag: 6. September 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 14. Januar 1972

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 1912-72

54

Bezeichnung: 1-(2-Substituierte Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(substituierte phenoxy)propane

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Miles Laboratories Inc., Elkhart, Ind. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. von, Dr.;
Behrens, D., Dr.-Ing.; Goetz, R., Dipl.-Ing.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt: Warren, Brian Thomas, Ickenham, Middlesex;
Spicer, John William, Belham, London (Großbritannien)

DT 2301541

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. v. FROHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

2301541

8 MÜNCHEN 80
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (0811) 662031
TELEX 534070
TELEGRAMME:
PROTECPATENT MÜNCHEN

1A-42 457

B e s c h r e i b u n g
zu der Patentanmeldung

MILES LABORATORIES, INC.

Elkhart, Indiana 46 514
U S A

betreffend:

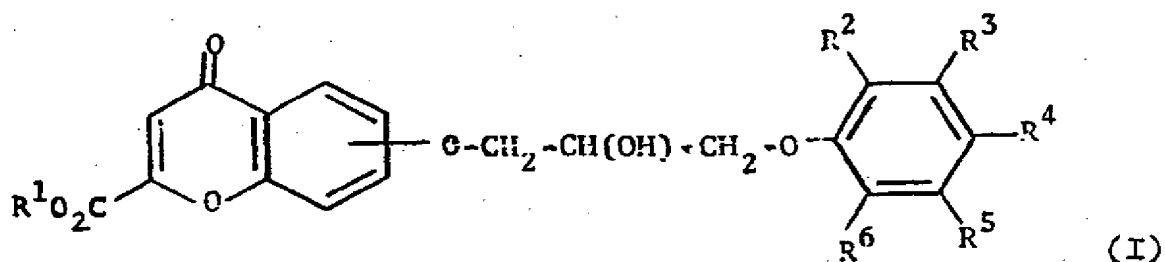
"1-(2-Substituierte Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-
(substituierte phenoxy)propane"

In den folgenden Formeln I, II und IV bedeutet R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein nicht toxisches Kation und R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxyl-, Carbalkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppe oder ein Halogenatom.

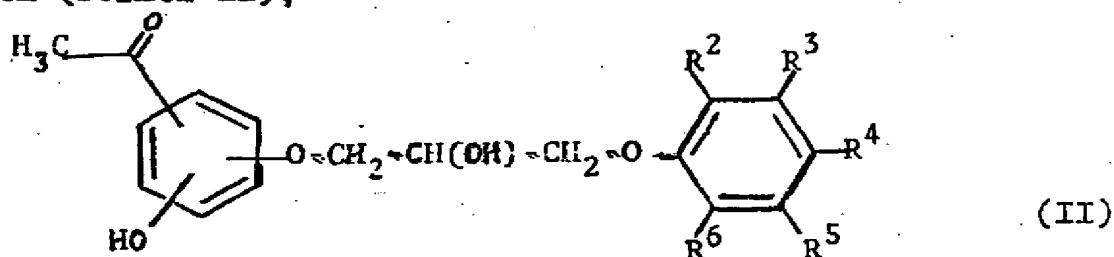
Bestimmte 1-(2-substituierte Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(substituierte phenoxy)propane (Formel I)

- 2 -

309836/1214

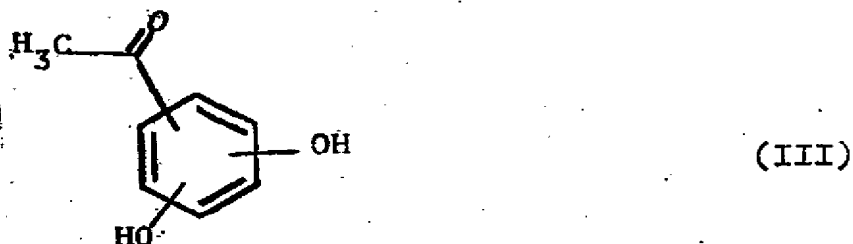


können synthetisiert werden aus Bis-(substituierte Phenoxy)-propanen (Formel II),



durch Kondensation mit Diäthylloxalat in Gegenwart von Natriumäthoxid und anschließende Cyclisierung mit einem Gemisch aus Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure oder einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure und einem niederen Alkohol, enthaltend bis zu 4 Kohlenstoffatome.

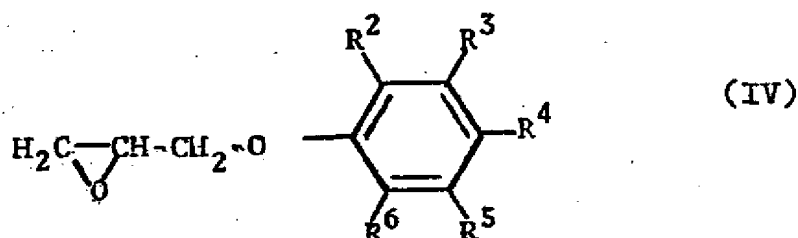
Die Bis(phenoxy)propan-Zwischenprodukte (Formel II) werden hergestellt durch Umsetzung eines Dihydroxyacetophenons (Formel III),



mit einem Phenylglycidyläther (Formel IV)

309836/1214

- 3 -



in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators.

Die 1-(2-Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(phenoxy)propane (Formel I) sind geeignet zur Behandlung von Allergien bei Säugetieren. Die Bis(phenoxy)propane (Formel II) sind geeignet als Zwischenprodukte bei der Synthese der zuletzt genannten Verbindungen. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I und II werden beschrieben. Verfahren zur Behandlung von Allergien bei Säugetieren unter Anwendung von Verbindungen der Formel I werden ebenfalls beschrieben.

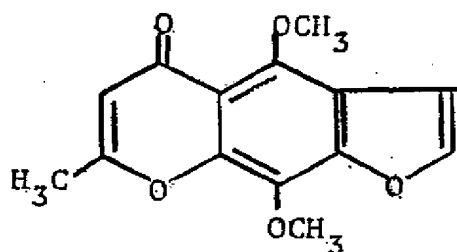
Allergisches Asthma, Heufieber und andere anaphylatischen Zustände werden behandelt durch eine Vielzahl von Chemotherapeutica, für die die folgenden repräsentativ sind: Bestimmte Xanthinverbindungen, besonders Aminophyllin; einige sympathomimetische Amine, wie Epinephrin; ausgewählte Cortico-Steroide und Dinatriumcromoglycat.

Die erfindungsgemäßen 1-(2-substituierten Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(substituierten phenoxy)-propane zeigen therapeutische Eignung zur Behandlung derartiger allergischer Zustände.

Khellin, 4,9-Dimethoxy-7-methyl-5H-furo[3,2-g][1,7-benzo-pyran-5-on (Formel V),

- 4 -

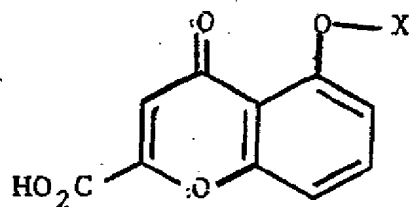
309836/1214



(V)

wurde zuerst isoliert und die Struktur bestimmt von Späth und Gruber (Ber. 71: 106 [1938_7]). Khellin wurde anschließend als Coronar-Vasodilator und als Bronchodilator angewandt und als Mittel zur Behandlung von Koliken.

Strukturelle Modifikationen von Khellin führten zur Synthese von 5-alkoxy-substituierten Chromon-2-carbonsäuren (Formel VI),

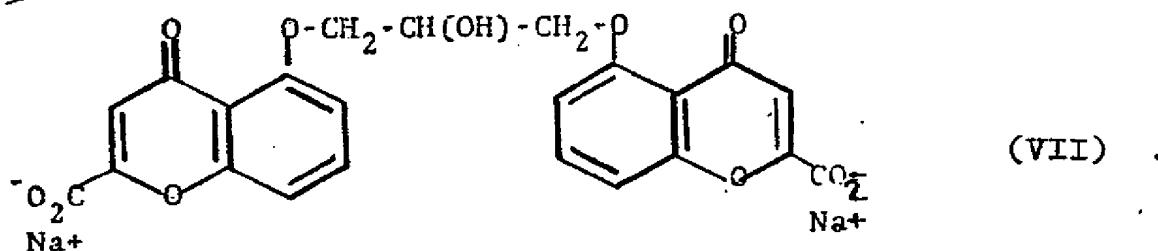


(VI)

in der X eine Vielzahl verschieden substituierter Alkylseitenketten sein kann. Verbindungen der Formel VI sind beschrieben von Ellis und Wragg und von Fitzmaurice et al. in GB-PS 1 049 289 (1966) und 1 093 673 (1967). Derartige Chromonderivate zeigen eine biologische Wirksamkeit bei der Behandlung allergischer Zustände, aber diese Wirksamkeit ist von kurzer Dauer (s. Cox et al., Adv. Drug Res., 5: 118 [1970_7]). Aufgrund dieser zuletzt genannten Eigenschaft besitzen die 5-alkoxy-substituierten Chromon-2-carbonsäuren eine beschränkte Anwendbarkeit.

Klinisch geeignete substituierte Bis-(2-carboxychromonyloxy)-Derivate wurden beschrieben von Fitzmaurice et al. in

GB-PS 1 144 905 (1969), besonders das Dinatriumchromoglycat oder 1,3-Di(2-carboxy-4-oxochromon-5-yloxy)-2-hydroxypropandinatiumsalz (Formel VII)



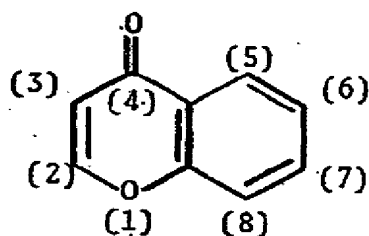
Das Dinatriumchromoglycat ist im Handel bekannt als Intal und wird angewandt zur Behandlung von allergischem Bronchialasthma. Es führt jedoch zu verschiedenen ungünstigen Nebenwirkungen.

Die folgenden Definitionen werden in der folgenden Beschreibung angewandt:

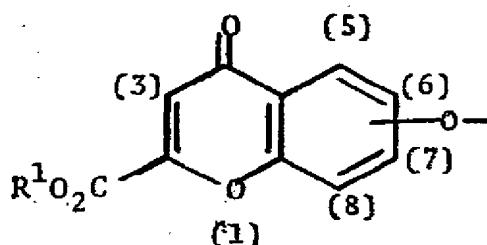
- (a) Bei jeder Strukturformel in der Beschreibung bedeutet R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein nicht toxisches pharmazeutisch geeignetes Kation;
- (b) auch in jeder Strukturformel bedeuten R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Carbalkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Cyano- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (c) Kohlenstoffatome in den Ringen der Verbindungen sind im Uhrzeigersinn numeriert, wenn der Ring heteropolycyclisch ist

309836/1214

erhält das Heteroatom die Nummer 1 und alle anderen Atome in dem Ring werden anschließend im Uhrzeigersinn nummeriert außer den Atomen an der Ringverbindung. D.h. Chromon(benzo- γ -pyron) wird folgendermaßen nummeriert:

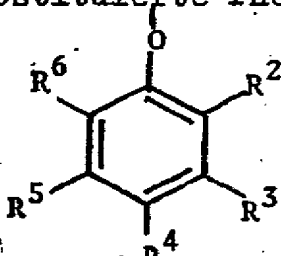


(d) Der Ausdruck "2-substituierte Chromonyloxyeinheit" bezeichnet die folgende chemische Formel:



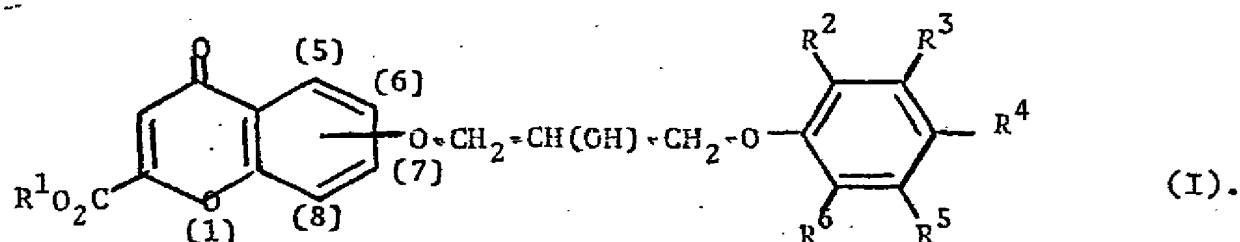
Die Bezeichnung der Kohlenstoffatome in dieser Struktur folgt der Definition c, die oben angegeben ist. R^1 hat die unter a angegebene Bedeutung.

(e) Der Ausdruck "substituierte Phenoxyeinheit" bezeichnet die Struktur:

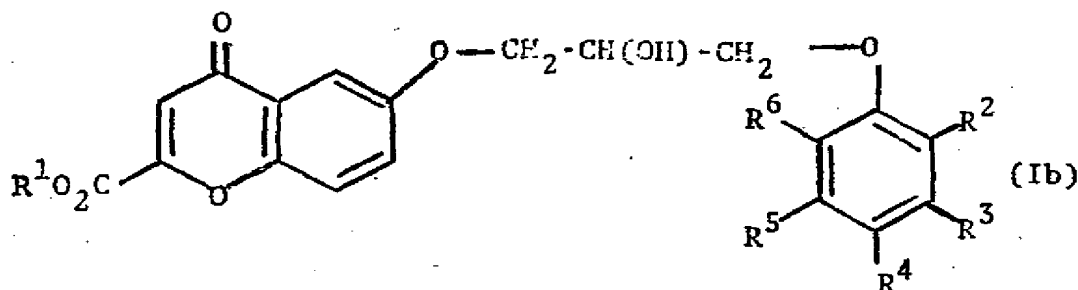
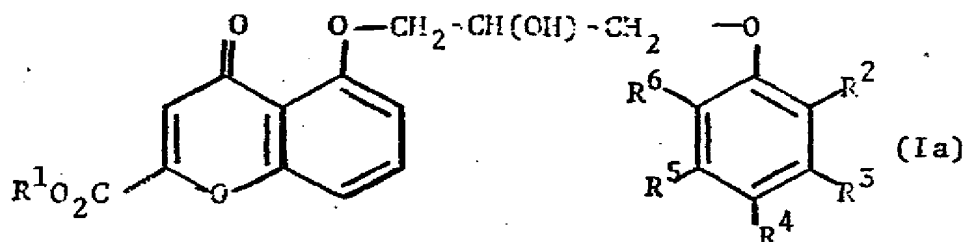


in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben unter b angegebene Bedeutung haben.

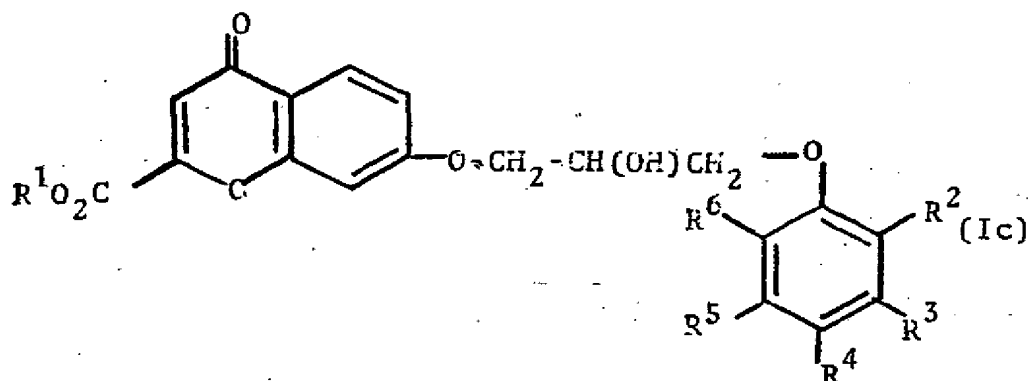
Die Erfindung betrifft bestimmte 1-(2-substituierte Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(substituierte phenoxy)propane (Formel I):



Die 2-substituierte Chromonyloxyeinheit ist an den Rest der Formel I in den Kohlenstoffatomen 5, 6, 7 oder 8 gebunden. Die Bindungslagen 5, 6 oder 7 sind bevorzugt, wie durch die Formel (Ia), (Ib) und (Ic) angegeben ist.



- 8 -



Bei der substituierten Phenoxyeinheit der Formel I ist jedes R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 ein wie oben definierter Substituent. Es ist bevorzugt, daß (a) entweder alle Substituenten R^2 bis R^6 Wasserstoffatome sind oder (b) nur drei der Substituenten R^2 bis R^6 Wasserstoffatome, während die anderen beiden Substituenten keine Wasserstoffatome sind. Bevorzugte substituierte Phenoxygruppen der Formel I sind u.a. die:

Phenoxy-,
 p-Bromphenoxy-,
 p-Chlorphenoxy-,
 p-Fluorphenoxy-,
 p-Methoxyphenoxy-,
 m-Cresyloxy-,
 o-Cresyloxy-,
 p-(tert.-Butyl)phenoxy-,
 2,6-Dimethylphenoxy-,
 2,5-Dimethylphenoxy-,
 p-Äthylphenoxy-,
 o-(n-Propyl)phenoxy-,
 m-Trifluormethylphenoxy-,
 p-Carbäthoxyphenoxy-,

- 9 -

309836/1214

p-Cyanophenoxy-,
p-Nitrophenoxy-,
2,4-Dichlorphenoxy-,
3-Methoxy-4-cyanophenoxy-,
3-Methoxy-4-carboxyphenoxy-,
3-Methoxy-4-carbäthoxyphenoxygruppe.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die folgenden:

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan,
dessen Äthylester und Natriumsalz (Beispiele 2, 3, 4);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2hydroxy-3-p-bromphenoxy-
propan, dessen Äthylester und Natriumsalz (Beispiele 6, 7
und 8);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxy-
propan und dessen Äthylester (Beispiele 10 und 11);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxy-
propan, dessen Äthylester und Natriumsalz (Beispiele 13,
14, 15);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxy-
propan, dessen Äthylester und Natriumsalz (Beispiele 17,
18, 19);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-(tert.-butyl)-
phenoxypropan, dessen Äthylester und Natriumsalz (Beispiele
21, 22, 23);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethyl-
phenoxy)propan und dessen Äthylester (Beispiele 25 und 26);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxy-propan und dessen Äthylester (Beispiele 28 und 29);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxy-propannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 31 und 32);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxy-propannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 34 und 35);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-nitrophenoxy-propannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 37 und 38);

1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan und dessen Natriumsalz (Beispiele 40 und 41);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-äthoxyphenoxy-propan und dessen Natriumsalz (Beispiele 42 und 44);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 46 und 47);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-(n-propyl)-phenoxypropannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 49 und 50);

1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxy-propannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 52 und 53);

1-(2-Carboxychromon-6-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxy-propannatriumsalz und -äthylester (Beispiele 55 und 56);

309836/1214

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-m-trifluor-methylphenoxypropannatriumsalz und Äthylester (Beispiele 58 und 59);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propannatriumsalz und Äthylester (Beispiele 61 und 62);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-p-fluorphenoxypropan-natriumsalz und Äthylester (Beispiele 64 und 65);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(3-methoxy-4-cyanophenoxy)propannatriumsalz und Äthylester (Beispiele 67 und 68);

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(3-methoxy-4-carbäthoxyphenoxy)propannatriumsalz und Äthylester;

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(3-methoxy-4-carboxyphenoxy)propandinatiumsalz und Äthylester, und

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dichlorphenoxy)-propan und dessen Natriumsalz.

Verbindungen der Formel I besitzen antiallergische Eigenschaften bei Säugetieren und sind geeignet zur Behandlung von allergischem Asthma, Heufieber und anderen allergischen oder anaphylactischen Zuständen. Einzelheiten dieser Aktivitäten sind in den Beispielen 69, 70 und 71 der Beschreibung angegeben.

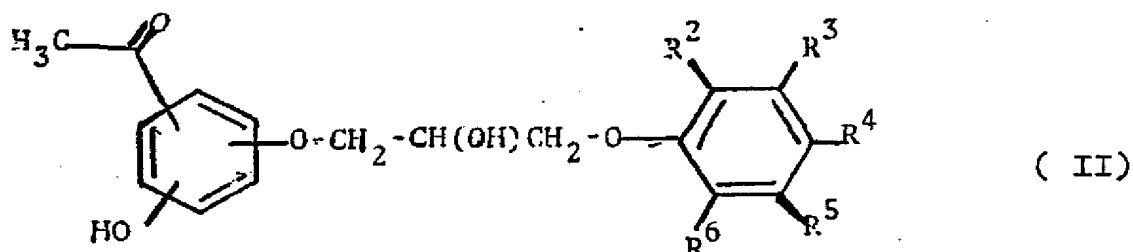
Dosisformen für die Verbindungen der Formel I können herge-

stellt werden durch Zugabe pharmazeutisch geeigneter Träger, wie sie im allgemeinen zur Herstellung pharmazeutischer Mittel verwendet werden. Derartige Mittel können hergestellt werden in festem oder flüssigem Zustand nach bekannten Verfahren zur Verabreichung durch Inhalation, Einnahme, intravenöse oder parenterale Injektion und auf andere Weise. Zur Behandlung von Asthma kann das Mittel in einer Form vorliegen, die zur Inhalation geeignet ist. So kann das Mittel eine Suspension oder Lösung des 1-(2-substituierten Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(substituierten phenoxy)propans in Wasser oder einem geeigneten Alkohol zur Verabreichung als Aerosol mit Hilfe eines üblichen Zerstäubers enthalten. Wahlweise kann das Mittel eine Suspension oder Lösung des aktiven Bestandteils in einem üblichen Druckbehälter umfassen. Das Mittel kann auch den festen Wirkstoff in einem festen Verdünnungsmittel zur Verabreichung mit Hilfe einer Vorrichtung zur Inhalation eines Pulvers umfassen. Andere Verabreichungsarten, z.B. Sublingual-, Oral- oder Buccaltabletten, Rectalsuppositorien oder Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion können ebenfalls hergestellt werden.

Die Mittel können auch neben der Verbindung der allgemeinen Formel I andere wirksame Bestandteile, z.B. andere Bronchodilatoren enthalten. Diese zusätzlichen Bronchodilatoren können solche von der β -adrenergen Art sein, wie Iso- oder Orciprenalin, Salbutamol oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz davon. Die Mittel können 0,1 bis 10 Gew.-% der Verbindung der Formel I enthalten. Wenn Salbutamol oder Iso- oder Orciprenalinsulfat mitverwendet wird, ist es günstigerweise in einer Konzentration von 0,1 bis 5 Gew.-% vorhanden.

309836/1214

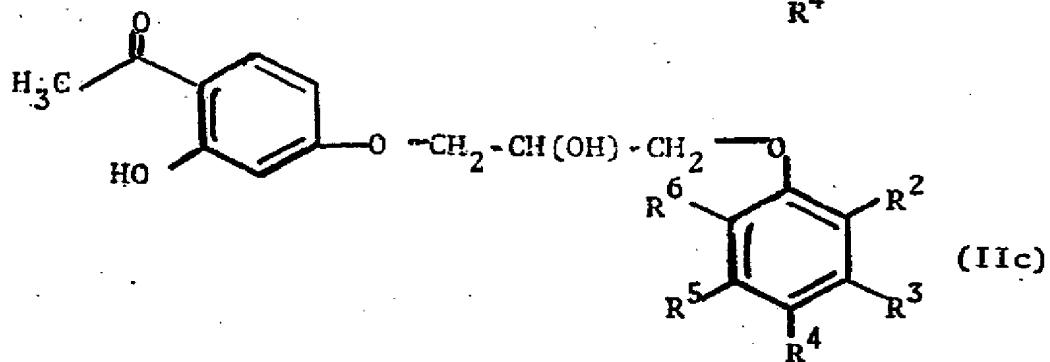
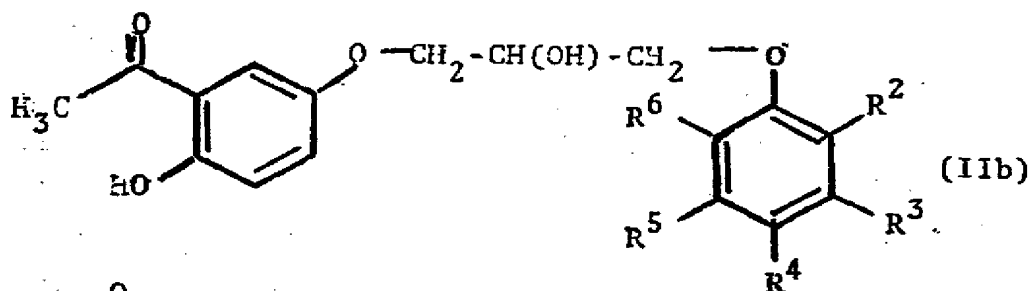
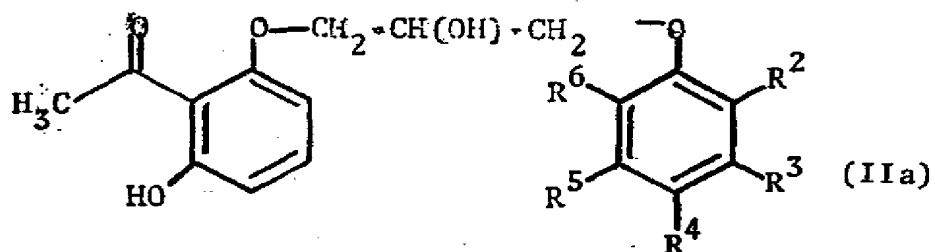
Verbindungen der Formel I können hergestellt werden aus Bis-(substituierten Phenoxy)propanen (Formel II)



durch Kondensation mit Diäthyloxalat in Gegenwart von Natriumäthoxid und anschließende Cyclisierung mit einem Gemisch aus Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure, wobei man die Säureform der Verbindung der Formel I erhält (d.h. eine Verbindung, in der R^1 ein Wasserstoffatom ist) oder einem Gemisch von konzentrierter Salzsäure und einem niederen Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei man einen Ester der Formel I erhält (d.h. eine Verbindung, in der R^1 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist). Nicht toxische pharmazeutisch geeignete Salze der Formel I (d.h. Verbindungen, bei denen R^1 ein nicht toxisches Kation ist) können hergestellt werden aus der Säure durch Umsetzung mit einer Carbonatlösung, die das gewünschte Kation enthält oder aus den Estern durch Verseifung. Bei dem oben beschriebenen Verfahren sind für Verbindungen der Formel II die folgenden bevorzugt:

309836/1214

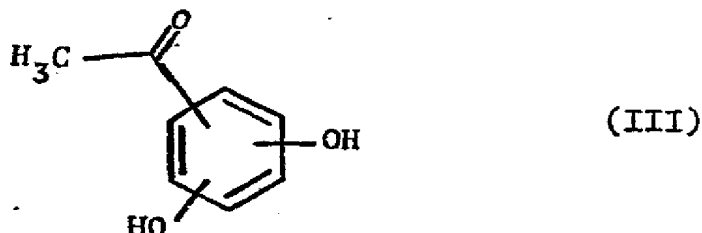
- 14 -



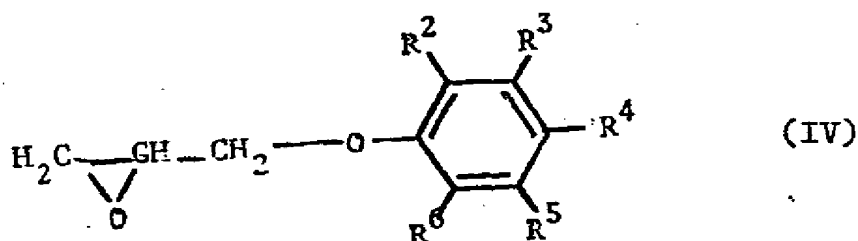
- 15 -

309836/1214

Verbindungen der Formel II sind geeignet zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und können synthetisiert werden durch Umsetzung eines Dihydroxyacetophenons (Formel III),



mit einem substituierten Phenylglycidyläther (Formel IV):



in einem geeigneten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators.

Bei der oben beschriebenen Synthese sind die folgenden Bedingungen bevorzugt:

- a) Das Dihydroxyacetophenon (Formel III) ist 2,6-Dihydroxyacetophenon, 2,4-Dihydroxyacetophenon oder 2,5-Dihydroxyacetophenon.
- b) Das organische Lösungsmittel ist 2-Äthoxyäthanol.
- c) Der Katalysator ist Benzyltrimethylammoniumhydroxid.
- d) Die Reaktion wird unter Rückflußbedingungen durchgeführt.

e) Die bevorzugten substituierten Phenylgruppen der Formel IV sind:

Phenyl
p-Bromphenyl
p-Chlorphenyl
p-Fluorphenyl
p-Methylphenyl
m-Cresyl
o-Cresyl
p-(tert.-Butyl)phenyl
2,6-Dimethylphenyl
2,5-Dimethylphenyl
p-Äthylphenyl
o-(n-Propyl)phenyl
m-Trifluormethylphenyl
p-Carbäthoxyphenyl
p-Carboxyphenyl
p-Cyanophenyl
2,4-Dichlorphenyl
3-Methoxy-4-carbäthoxyphenyl
3-Methoxy-4-cyanophenyl
3-Methoxy-4-carboxyphenyl .

Bevorzugte Verbindungen der Formel II sind u.a.:

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan
(Beispiel 1; Zwischenprodukt für Beispiele 2, 3 und 4);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-p-bromphenoxy-
propan (Beispiel 5; Zwischenprodukt für Beispiele 6, 7 und
8);

309836/1214

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-p-chlorphenoxypropan (Beispiel 9; Zwischenprodukt für Beispiele 10 und 11);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-p-methoxyphenoxypropan (Beispiel 12; Zwischenprodukt für Beispiele 13, 14 und 15);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-o-cresyloxypropan (Beispiel 16 ; Zwischenprodukt für Beispiele 17, 18 und 19);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-tert-butylphenoxypropan (Beispiel 20; Zwischenprodukt für Beispiele 21, 22 und 23);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-2,6-dimethylphenoxypropan (Beispiel 24; Zwischenprodukt für Beispiele 25 und 26);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-m-cresyloxypropan (Beispiel 27; Zwischenprodukt für Beispiele 28 und 29);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-p-äthylphenoxypropan (Beispiel 30; Zwischenprodukt für Beispiele 31 und 32);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan (Beispiel 33; Zwischenprodukt für Beispiele 34 und 35);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxy-

phenoxypropan (Beispiel 42; Zwischenprodukt für Beispiele 43 und 44);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan (Beispiel 45; Zwischenprodukt für Beispiele 46 und 47);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan (Beispiel 48; Zwischenprodukt für Beispiele 49 und 50);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluormethylphenoxy)propan (Beispiel 57; Zwischenprodukt für Beispiele 58 und 59);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan (Beispiel 60; Zwischenprodukt für Beispiele 61 und 62);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-fluorphenoxypropan (Beispiel 63; Zwischenprodukt für Beispiele 64 und 65);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(3-methoxy-4-cyanophenoxy)propan (Beispiel 66; Zwischenprodukt für Beispiele 67 und 68);

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(3-methoxy-4-carboxyphenoxy)propan; und

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(3-methoxy-4-

309836/1214

carbäthoxyphenoxy)propan.

Bevorzugte Verbindungen der Formel IIb sind u.a.:

1-(3-Acetyl-4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan
(Beispiel 39; Zwischenprodukt für Beispiele 40 und 41)
und

1-(3-Acetyl-4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxy-
propan (Beispiel 51; Zwischenprodukt für Beispiele
52 und 53).

Bevorzugte Verbindungen der Formel IIc sind u.a.:

1-(3-Hydroxy-4-acetylphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan
(Beispiel 54; Zwischenprodukt für Beispiele 55 und 56).

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher
erläutert.

B e i s p i e l 1

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 15,0 g
Phenylglycidyläther und 5 Tropfen einer 40%igen Lösung
von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxy-
äthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt
und der zurückbleibende Feststoff mit Äther gewaschen.

Beim Umkristallisieren aus wäbrigem Äthanol erhielt
man 19,0 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-
phenoxypropan als blaß zitronengelbe Nadeln, Fp. 100,5 bis
101,5°C.

Analyse:

Gefunden : C 67,4; H 6,0 %

Berechnet für $C_{17}H_{18}O_5$: C 67,6; H 6,0 % .B e i s p i e l 2

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan

Eine Lösung von 12,08 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan in 30 cm³ Diäthylloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid zugegeben, die hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 100 cm³ Benzol. Das Gemisch wurde 1,5 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und in Äther gegossen. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde dann zu einem Gemisch aus 80 cm³ Eisessig und 30 cm³ konzentrierter Salzsäure zugegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren in 1 l kaltes Wasser gegossen. Der ausfallende gummiartige Feststoff wurde mit Wasser durch Dekantieren gewaschen und verfestigte sich beim Anreiben mit Essigsäure. Beim Umkristallisieren aus Essigsäure erhielt man 7,0 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan als weißes Pulver, Fp. 88 bis 90°C.

Analyse:

Gefunden : C 59,4; H 4,9 %

Berechnet für $C_{19}H_{16}O_7 \cdot 3/2H_2O$: C 59,5; H 4,9 % .B e i s p i e l 3

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan

Ein Gemisch aus 10,0 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-

3-phenoxypropan, 5 cm³ Äthanol, 100 cm³ Benzol und 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei das sich bildende Wasser in einem Phasentrenner gesammelt wurde. Die abgekühlte Lösung wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Beim Entfernen des Benzols unter vermindertem Druck erhielt man 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan als viskoses Öl.

B e i s p i e l 4

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,6 g Natriumhydroxid in 100 cm³ Äthanol wurde zu 5,7 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan zugegeben und das Gemisch im Wasserbad 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der sich abscheidende Feststoff wurde abfiltriert und aus Wasser (Aktivkohle) umkristallisiert. Man erhielt 2,3 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan-Na-salz als hell rosa Farbstoff, Fp. 221 bis 223°C.

Analyse:

Gefunden	:	C 60,42 %;	H 4,61 %
Berechnet für C ₁₉ H ₁₅ O ₇ Na	:	C 60,3 %;	H 3,98 % .

B e i s p i e l 5

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon und 22,9 g

p-Bromphenylglycidyläther in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol, enthaltend 10 Tropfen 40%ige Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung wurde 72 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und das zurückbleibende viskose orangefarbene Öl wurde über Nacht stehengelassen, wobei es kristallisierte. Der Rückstand wurde mit Diäthyläther verrieben und der Feststoff gesammelt. Man erhielt 16,4 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan als blaß gelben Feststoff, Fp. 101,5 bis 103°C.

Analyse:

Gefunden	:	C 53,8; H 4,5; Br 21,1%
Berechnet für C ₁₇ H ₁₇ BrO ₅	:	C 53,6; H 4,5; Br 21,6%.

B e i s p i e l 6

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan

Ein Gemisch von 15,2 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan und 15 cm³ Diäthylloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid (hergestellt aus 3,0 g Natrium) in absolutem Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 h unter Rückfluß erhitzt und dann auf 100 g Eis gegossen. Nach Ansäuern mit einer Lösung aus 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch aus 80 cm³ Essigsäure und 30 cm³ Chlorwasserstoffsäure gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Umkristallisieren aus Essigsäure erhielt man 14,7 g rohes 1-(2-Carboxychromon-5-

309836/1214

ylöxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan als weißen Feststoff, Fp. 188 bis 190°C, der mit Hilfe von Äthylalkohol und konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator in den Äthylester umgewandelt wurde. Man erhielt 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan als weiße Kristalle, Fp. 79 bis 80°C nach dem Umkristallisieren aus wäBrigem Dioxan.

Analyse:

Gefunden	:	C 54,05;	H 4,32;	Br 17,06 %
Berechnet für $C_{21}H_{19}BrO_7$:	C 54, 4;	H 4, 1;	Br 17,25 %

B e i s p i e l 7

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan

Eine Lösung von 0,6 g Natriumhydroxid in 100 cm³ Äthanol wurde zu 6,6 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das entstehende Natriumsalz wurde abfiltriert, in einer möglichst kleinen Menge heißem Wasser gelöst und in eine Lösung von 100cm³ 2n-Essigsäure gegossen. Die Lösung wurde abgekühlt, die ausgefallene Säure gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure erhielt man 6,05 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan als weiße Nadeln, Fp. 192 bis 194°C.

Analyse:

Gefunden	:	C 49,98;	H 3,85;	Br 18,03 %
Berechnet für $C_{19}H_{15}BrO_7 \cdot H_2O$:	C 50, 3;	H 3,75;	Br 17,67 %

309836/1214

B e i s p i e l 8

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxy-
propan-Na-salz

Eine Lösung von 100 cm³ 0,1n-Natriumcarbonatlösung wurde zu 4,35 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-bromphenoxypropan zugegeben. Die Suspension wurde auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich die Säure vollständig gelöst hatte und abgekühlt. Der sich abscheidende schillernde Feststoff wurde abzentrifugiert und mit 100 cm³ Wasser gewaschen. Das Produkt wurde zum Schluß gefriergetrocknet. Man erhielt 3,3 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-bromphenoxypropan-Na-salz, Fp. 254 bis 256°C.

Analyse:

Gefunden	: C 49,66; H 3,54; Br 17,30 %
Berechnet für C ₁₉ H ₁₄ BrO ₇ Na	: C 49,9; H 3,32; Br 17,5 %

B e i s p i e l 9

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxy-
propan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon und 18,45 g p-Chlorphenylglycidyläther in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol, enthaltend 5 Tropfen einer 40%igen Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung wurde unter vermindertem Druck erhitzt und das verbleibende viskose Öl zum Kristallisieren stehengelassen. Das feste Produkt wurde gesammelt, mit einem kleinen Volumen Diäthyläther gewaschen. Man erhielt 21 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan als blaß gelben Feststoff, Fp. 112,5 bis 114°C.

- 25 -

309836/1214

Analyse:

Gefunden : C 60,8; H 5,1; Cl 10,0 %

Berechnet für $C_{17}H_{17}ClO_5$: C 60,7; H 5,1; Cl 9,5 % .B e i s p i e l 10

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan

Ein Gemisch von 13,5 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan und 15 cm³ Diäthylmalat wurde zu einer Suspension von alkoholfreiem Natriumäthoxid (hergestellt aus 3 g Natrium) in 200 cm³ absolutem Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein gelber Feststoff abschied. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser angesäuert. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde mit den Ätherauszügen zusammengegeben und das Lösungsmittel abgedampft. Es wurden 80 cm³ Essigsäure und 30 cm³ Salzsäure zu dem Rückstand zugegeben und die entstehende Lösung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Eingießen in Wasser schied sich ein beigefarbener gummiartiger Feststoff aus, der sich bald verfestigte und abfiltriert wurde. Beim Umkristallisieren aus Essigsäure erhielt man 12,0 g rohes 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan als weißen Feststoff, Fp. 191 bis 193°. Die unreine Säure (10 g) wurde 5 Stunden mit 100 cm³ Äthanol und 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in

309836/1214

einem Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Öl in Chloroform gelöst und nacheinander mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und ein kleines Volumen Äther zu dem verbleibenden Öl zugegeben, das langsam kristallisierte, wobei man 8,4 g eines weißen Feststoffes, Fp. 98 bis 100°C erhielt. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man 6,6 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan als weiße flaumartige Nadeln, Fp. 98 bis 100°C.

Analyse:

Gefunden	:	Cl 8,46 %
Berechnet für $C_{21}H_{19}ClO_7$:	Cl 8,48 %

Ein weißer Feststoff, der sich beim Waschen mit Natriumbicarbonatlösung abschied, wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1,6 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan-Na-salz, Fp. 242°C.

Analyse:

Gefunden	:	C 54,04; H 3,76; Cl 8,82 %
Berechnet für $C_{19}H_{14}ClO_7 \cdot 1/2 H_2O$:	C 54,1 ; H 3,8 ; Cl 8,43 %

B e i s p i e l 11

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan

Eine Lösung von 0,6 g Natriumhydroxid in Äthanol wurde zu

6,28 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das entstehende Natriumsalz wurde abfiltriert und in einem möglichst kleinen Volumen heißem Wasser gelöst und in 100 cm³ 2n-Essigsäurelösung gegossen. Die Lösung wurde abgekühlt, die ausgefallene Säure abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure erhielt man 6,0 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-chlorphenoxypropan als weiße Nadeln, Fp. 193 bis 195°C.

Analyse:

Gefunden : C 55,22; H 4,56; Cl 8,56 %

Berechnet für C₁₉H₁₅ClO₇H₂O : C 55,7 ; H 4,16; Cl 8,68 %

B e i s p i e l 12

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon und 18,0 g p-Methoxyphenylglycidyläther in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol, enthaltend 5 Tropfen einer 40%igen Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das verbleibende orange-viskose Öl über Nacht stehengelassen, wobei Kristallisation eintrat. Der Feststoff wurde mit Äther verrieben, filtriert und mit einer kleinen Menge Äther gewaschen. Man erhielt 18,65 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan als blaßgelben Feststoff, Fp. 100 bis 101,5°C.

Analyse:

Gefunden:

C 64,9; H 5,95 %

Berechnet für $C_{18}H_{20}O_6$:

C 65,1; H 6,0 %

B e i s p i e l 13

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan

Ein Gemisch von 13,3 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan und 15 cm³ Diäthyl-oxalat wurden zu alkoholfreiem Natriumäthoxid (hergestellt aus 3,0 g Natrium) in 100 cm³ absolutem Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein gelber Feststoff abschied. Der Rückstand wurde auf 100 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser angesäuert. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherschichten wurden eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch aus 80 cm³ Essigsäure und 30 cm³ Salzsäure gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Eingießen in 1 l Wasser schied sich ein weißlicher Feststoff ab, der gesammelt und aus Essigsäure umkristallisiert wurde. Man erhielt 12,0 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan als weißen Feststoff, Fp. 125 bis 126°C.

Analyse:

Gefunden

: C 59,12; H 4,94 %

Berechnet für $C_{20}H_{18}O_8H_2O$

: C 59,4; H 4,94 %

B e i s p i e l 14

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan

Ein Gemisch von 10,0 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan, 5 cm³ Äthanol, 100 cm³ Benzol und 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wurde 20 Stunden unter einem Dean- und Stark-Phasentrenner erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Beim Entfernen des Benzols unter vermindertem Druck erhielt man einen Feststoff, der aus wäßrigem Dioxan umkristallisiert wurde, wobei man 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan, Fp. 135 bis 136,5° als weiße Nadeln erhielt.

Analyse:

Gefunden	: C 63,95; H 5,38 %
Berechnet für C ₂₂ H ₂₂ O ₈	: C 63,7 ; H 5,31 % .

B e i s p i e l 15

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,6 g Natriumhydroxid in 100 cm³ Äthylalkohol wurde zu 6,2 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der entstehende Feststoff wurde abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt 5 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropan-Na-salz als hell beigen

Feststoff, Fp. 221 bis 223°C.

Analyse:

Gefunden : C 56,56; H 4,42 %

Berechnet für $C_{20}H_{17}O_8Na \cdot H_2O$: C 56,3 ; H 4,7 % .

B e i s p i e l 16

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon und 16,4 g o-Cresylglycidyläther in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol, enthaltend 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach der Entfernung des 2-Äthoxyäthanol unter vermindertem Druck wurde der entstehende Feststoff mit Äther gewaschen. Man erhielt 19,2 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan als cremefarben Feststoff, Fp. 101 bis 102,5°C.

Analyse:

Gefunden : C 68,1; H 6,3 %

Berechnet für $C_{18}H_{20}O_5$: C 68,3; H 6,4 % .

B e i s p i e l 17

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan

Eine Lösung von 18,96 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan in 22,5 cm³ Diäthylloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, hergestellt

aus 4,5 g Natrium und 4,5 cm³ Äthylalkohol in 150 cm³ Benzol zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und nach dem Eingießen in 150 cm³ Äther abfiltriert. Der verbleibende Feststoff wurde mit Äther gewaschen und getrocknet und dann zu einem Gemisch aus 120 cm³ Eisessig und 45 cm³ konzentrierter Salzsäure gegeben und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand unter Rühren in 1 l kaltes Wasser gegossen. Der ausfallende gummiartige Feststoff verfestigte sich nach dem Abdekantieren der Flüssigkeit und Waschen mit Wasser. Der beigefarbene Feststoff wurde 2 x aus Äthylacetat und schließlich aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 6,0 g eines weißlichen Feststoffes von 1-(2-Carboxy-chromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan, Fp. 95 bis 97°C.

Analyse:

Gefunden : C 57,8; H 5,3 %

Berechnet für
 $C_{20}H_{18}O_7 \cdot \frac{5}{2} H_2O$: C 57,8; H 5,5 %

B e i s p i e l 18

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan

Ein Gemisch von 10,0 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan, 5 cm³ Äthylalkohol, 100 cm³ Benzol und 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wurde 18 Stunden unter einer Dean- und Stark-Falle erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung nacheinander mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Beim Entfernen des Benzols erhielt man ein viskoses Öl, das mit

Kristallen angeimpft wurde. Beim Umkristallisieren des rohen Produktes aus wäßrigem Dioxan erhielt man 8,75 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyl-oxypropan, Fp. 75 bis 76°C.

Analyse:

Gefunden	:	C 63,75; H 6,00 %
Berechnet für $C_{22}H_{22}O_7H_2O$:	C 63,4 ; H 5,77 %

B e i s p i e l 19

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,8 g Natriumhydroxid in 100 cm³ Äthylalkohol wurde zu 7,96 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der entstehende Feststoff wurde abfiltriert und mit einem kleinen Volumen kalten Wassers gewaschen. Man erhielt 3,8 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-o-cresyloxypropan-Na-salz, Fp. 228 bis 230°C.

Analyse:

Gefunden	:	C 60,23 %; H 4,22 %
Berechnet für $C_{20}H_{17}O_7Na$:	C 61,2 %; H 4,33 %

B e i s p i e l 20

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-Butylphenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 20,6 g

p-tert.-Butylphenylglycidyläther und 5 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ Äthoxyäthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft, wobei man 38,85 g eines orangefarbenen viskosen Öles von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan erhielt.

B e i s p i e l 21

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-Butylphenoxypropan

Eine Lösung von 14,4 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan in 15 cm³ Diäthyl-oxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, die hergestellt worden war aus 3,0 g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 200 cm³ Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und der braune Rückstand auf 100 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Das Lösungsmittel wurde dann von der mit den Ätherauszügen vereinigten Ätherschicht abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 80 cm³ Essigsäure und 30 cm³ Salzsäure gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Eingießen in 1 l Wasser erhielt man 10,7 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-3-p-tert.-butylphenoxypropan als beigefarbenen gummiartigen Feststoff.

309836/1214

B e i s p i e l 22

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan

10,7 g 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan, 100 cm³ Benzol, 5 cm³ Äthanol und 10 Tropfen Schwefelsäure wurden unter einer Dean- und Stark-Falle erhitzt, bis kein Wasser mehr übergang (ungefähr 6 Stunden). Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei man ein sehr viskoses braunes Öl erhielt, aus dem sich beim Stehen ein Feststoff abschied. Der Feststoff wurde abfiltriert und einige Male mit Äther gewaschen. Man erhielt 6,1 g eines cremefarbenen Feststoffes von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan. Ein Anteil wurde aus wäbrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man fast farblose Flocken erhielt. Fp. 99 bis 101,5°.

Analyse:

Gefunden:

C 67,95; H 6,46 %

Berechnet für C₂₅H₂₈O₇:

C 68,17; H 6,41 % .

B e i s p i e l 23

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,4 g Natriumhydroxid in 100 cm³ 96%igem Äthanol wurde zu 4,4 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-tert.-butylphenoxypropan zugegeben und das Ge-

misch leicht 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Der cremefarbige Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und in verdünnte Essigsäure gegossen. Der klebrige Feststoff wurde abfiltriert, in Aceton gelöst und das Aceton eingengt, wobei man 3,5 g eines gelben Feststoffes erhielt. Fp. 90°C. Dieser Feststoff wurde in 85 cm³ 0,1n-Natriumcarbonatlösung gelöst und die Lösung filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 3,9 g des Natriumsalzes als weißlichen Feststoff erhielt. Fp. 230 bis 232°C.

Analyse:

Gefunden:

C 57,42; H 5,55 %

Berechnet für C₂₃H₂₃O₇Na. 2,5H₂O: C 57,6; H 5,88 % .

B e i s p i e l 24

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethylphenoxy)propan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 17,8 g 2,6-Dimethylphenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Trimethylbenzylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand 2 Tage stehengelassen. Die ölige kristalline Substanz wurde dann auf einer Filterpumpe trockengesaugt und mit einem möglichst kleinen Volumen Äther gewaschen. Man erhielt 12,7 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethylphenoxy)-propan als blaß hellgelben Feststoff, Fp. 88 bis 90°C.

309836/1214

Ein Anteil davon wurde aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man blaßgelbe Prismen erhielt.
Fp. 88 bis 90°C.

Analyse:

Gefunden:	C 68,83; H 6,62 %
Berechnet für $C_{19}H_{22}O_5$:	C 69,07; H 6,71 %

B e i s p i e l 25

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethylphenoxy)propan

Eine Lösung von 12,7 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethylphenoxy)propan in 15 cm³ Diäthyl-oxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 3,0 g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 200 cm³ Äther zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 1,5 Stunden erhitzt und die entstehende kirschrote Lösung auf 100 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser angesäuert. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert und die Ätherauszüge zu der organischen Schicht gegeben. Das Lösungsmittel wurde dann entfernt und der Rückstand in 100 cm³ absolutem Äthanol gelöst, zu dem 5 Tropfen Salzsäure zugegeben worden waren. Die gelbe Lösung wurde 0,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 15,9 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethyl)-phenoxypropan als viskoses gelbes Öl.

- 37 -

Beispiel 26

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethylphenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 100 cm³ Äthanol wurde zu einer Lösung von 15,9 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,6-dimethylphenoxy)propan in 100 cm³ Äthanol bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde dann 30 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der weiße Niederschlag abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und die Lösung gefriergetrocknet, wobei man 12 g Natriumsalz als weißlichen Feststoff erhielt. Fp. 228 bis 230°C.

Analyse:

Gefunden:

C 57,35; H 5,24 %

Berechnet für C₂₁H₁₉O₇Na. 2H₂O: C 57,1 ; H 5,24. % .Beispiel 27

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 16,4 g m-Cresylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 31,5 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan als viskoses lohfarbenes Öl erhielt.

- 38 -

309836/1214

Beispiel 28

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan

Eine Lösung von 25,3 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan in 30 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther gegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und der braune Rückstand auf 200 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser angesäuert. Die Ätherschicht wurde nach Zugabe von weiteren 200 cm³ Wasser abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 50 cm³ Äther extrahiert und die Ätherauszüge zu der organischen Schicht gegeben. Das Lösungsmittel wurde dann entfernt und der Rückstand in 200 cm³ absolutem Äthanol gelöst, zu dem 10 Tropfen Salzsäure zugegeben worden waren. Die Lösung wurde 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel entfernt, wobei man ein viskoses braunes Öl erhielt, das sich beim Stehen verfestigte. Die öligen Kristalle wurden abfiltriert und nach Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man 8,2 g 1-(2-Carbäthoxy-chromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan als weißen Feststoff, Fp. 72 bis 74°.

Analyse:

Gefunden:

C 62,55; H 5,80 %

Berechnet für C₂₂H₂₂O₇ · 1,5H₂O:

C 62,2 ; H 5,92 % .

Beispiel 29

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,8 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%igem

309836/1214

Äthanol wurde zu einer Lösung von 7,96 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-m-cresyloxypropan in 50 cm³ 96%igem Äthanol bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde dann 1 Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und das Äthanol durch Eindampfen entfernt, wobei man einen gelben Feststoff erhielt. Dieser wurde in heißem Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 7,5 g des Natriumsalzes als weißen Feststoff erhielt. Fp. 225°C.

B e i s p i e l 30

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 17,8 g p-Äthylphenylglycidyläther und 5 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid wurde 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 33,0 g kirschrotes Öl von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan erhielt.

B e i s p i e l 31

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan

Eine Lösung von 25,6 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan in 30 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und der grünlich-braune

309836/1214

Rückstand auf 200 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser angesäuert. Die Ätherschicht wurde nach Zugabe von weiteren 200 cm³ Wasser abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 50 cm³ Äther extrahiert und die Auszüge zu der organischen Schicht gegeben. Das Lösungsmittel wurde dann entfernt und der Rückstand in 200 cm³ absolutem Äthanol gelöst, zu dem 10 Tropfen Salzsäure zugegeben worden waren. Die Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel dann entfernt, wobei man ein bräunliches Öl erhielt, aus dem sich beim Stehen über Nacht Kristalle abschieden. Diese wurden abfiltriert und mit einem möglichst kleinen Volumen Äther gewaschen. Man erhielt 15,7 g 1-(2-Carbäthoxy-chromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan als weißen Feststoff, Fp. 80 bis 85°C.

Ein Anteil wurde aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man weiße Flocken erhielt. Fp. 84 bis 86°C.

Analyse:

Gefunden:

C 64,58; H 6,19 %

Berechnet für C₂₃H₂₄O₇ · H₂O :

C 64,17; H 6,09 % .

B e i s p i e l 32

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 1,2 g Natriumhydroxid in 75 cm³ 96%igem Äthanol wurde zu einer Lösung von 12,4 g 1-(2-Carbäthoxy-chromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-äthylphenoxypropan in 100 cm³ 96%igem Äthanol bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde dann 30 Minuten auf einem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der Feststoff ab-

filtriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann aus Wasser umkristallisiert und schließlich erneut in Wasser gelöst, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 5,9 g Natriumsalz als silbrig-weißen Feststoff erhielt. Fp. 235°.

Analyse:

Gefunden:

C 62,07; H 4,94 %

Berechnet für $C_{21}H_{19}O_7Na$:

C 62,07; H 4,71 % .

B e i s p i e l 33

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 17,5 g p-Cyanophenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck abgedampft, wobei man 28,4 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan als beigen Feststoff erhielt.

Ein Anteil wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man cremefarbige Prismen erhielt. Fp. 157 bis 158°.

Analyse:

Gefunden:

C 65,95; H 5,11; N 4,23 %

Berechnet für $C_{18}H_{17}NO_5$:

C 66,05; H 5,24; N 4,28 % .

B e i s p i e l 34

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan

Eine Suspension von 13,1 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan in 15 cm³ Diäthylaloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 3,0 g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 200 cm³ trockenem Benzol zugegeben. Das entstehende Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf 100 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser angesäuert. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Die Auszüge wurden mit der organischen Schicht zusammengegeben, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 100 cm³ absolutem Äthanol gelöst, zu dem 5 Tropfen Salzsäure zugegeben worden waren. Die gelbe Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel entfernt, wobei man einen gelben Feststoff erhielt. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 5,4 g eines beigen Feststoffes von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan, Fp. 137 bis 139°C.

B e i s p i e l 35

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,4 g Natriumhydroxid in 50 cm³ Äthanol wurde zu einer Lösung von 4,1 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan in 100 cm³ Äthanol gegeben. Die entstehende Suspension wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 2,1 g Natriumsalz als blaß-

beigen Feststoff erhielt. Fp. 180 bis 185°C.

Analyse:

Gefunden:

C 49,82; H 4,59; N 2,60 %

Berechnet für $C_{20}H_{14}NO_7Na \cdot 4H_2O$: C 50,6 ; H 4,67; N 2,95 % .

B e i s p i e l 36

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-nitrophenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 19,5 g p-Nitrophenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der beige verbleibende Feststoff mit Äther verrieben, abfiltriert und getrocknet, wobei man 23,0 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-nitrophenoxypropan erhielt. Ein Anteil davon wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man beige Prismen erhielt. Fp. 143 bis 145°.

Analyse:

Gefunden:

C 59,03; H 4,88; N 4,00 %

Berechnet für $C_{17}H_{17}NO_{17}$: C 58,79; H 4,93; N 4,03 % .

B e i s p i e l 37

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-nitrophenoxypropan

Eine Lösung von 20,82 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-

hydroxy-3-p-nitrophenoxypropan in 22,5 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 4,5 g Natrium und 45 cm³ Äthanol in 300 cm³ trockenem Äther gegeben. Die entstehende gelbe Suspension wurde 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann auf 150 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser angesäuert. Das Zweiphasengemisch wurde nach dem Filtrieren zur Entfernung des Ausgangsmaterials (6,0 g) und Waschen mit einer geringen Menge Äther getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit 4 x 50 cm³ Äther extrahiert und die Auszüge zu der organischen Schicht gegeben. Das Lösungsmittel wurde dann entfernt und der Rückstand in 100 cm³ absolutem Äthanol gelöst, zu dem 5 Tropfen Salzsäure zugegeben worden waren. Die Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel entfernt, wobei man einen bräunlich gelben öligen Feststoff erhielt. Dieser wurde mit Äther verrieben, wobei man 12,0 g eines gelben Feststoffes von 1-(2-Carbäthoxy-chromon-5-yloxy)-3-p-nitrophenoxypropan erhielt.

Ein Anteil davon wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man gelbe Prismen erhielt. Fp. 154 bis 156°.

Analyse:

Gefunden:

C 58,56; H 4,43; N 3,23 %

Berechnet für C₂₁H₁₉NO₉:

C 58,74; H 4,46; N 3,26 % .

B e i s p i e l 38

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-nitrophenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 0,8 g Natriumhydroxid in 50 cm³ Äthanol wurde zu einer Suspension von 8,58 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-nitrophenoxypropan in 100 cm³ Äthanol bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und der Alkohol anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in heißem Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und zum Kristallisieren stehengelassen. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen und erneut in heißem Wasser gelöst, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 4,0 g Natriumsalz als weißen Feststoff erhielt. Fp. 224 bis 226°.

Analyse:

Gefunden:

C 49,93; H 3,64; N 3,06 %

Berechnet für C₁₉H₁₄NO₉Na. 2H₂O: C 49,70; H 3,95; N 3,05 %

B e i s p i e l 39

1-(4-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g Resacetophenon, 15,0 g Phenylglycidyläther und 5 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Beim Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man ein dunkles viskoses Öl, das 48 Stunden stehengelassen wurde, wobei es zu einer festen Masse kristallisierte. Diese wurde mit einem Gemisch aus Äther und leichtem Erdöl (Kp. 40 bis 60°C) verrieben, filtriert, mit etwas weiterem Äther/Erdöl gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 0,9 g eines grün-

lich-weißen Feststoffes von 1-(4-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan, Fp. 63 bis 65°.

Analyse:

Gefunden: C 67,2; H 6,0 %

Berechnet für $C_{17}H_{18}O_5$: C 67,5; H 6,0 %

B e i s p i e l 40

1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan

Eine Lösung von 6,04 g 1-(4-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan in 15 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 3,0 g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 50 cm³ Benzol zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und filtriert. Das verbleibende gelbe Salz wurde mit Äther gewaschen, getrocknet und in einem Gemisch aus 80 cm³ Eisessig und 30 cm³ konzentrierter Salzsäure gelöst. Diese Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und unter Rühren in 500 cm³ kaltes Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff (6,0 g) wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 4,3 g eines weißlichen Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-3-phenoxypropan, Fp. 222 bis 223,5°.

Analyse:

Gefunden: C 63,3; H 4,5 %

Berechnet für $C_{19}H_{16}O_7$: C 64,1; H 4,5 %

Beispiel 41

1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan-Na-salz

100 cm³ 0,1n-Natriumcarbonatlösung wurden zu 3,56 g 1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-phenoxypropan gegeben und das Gemisch auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich der ganze Feststoff gelöst hatte. Die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 4,1 g Natriumsalz als weißen Feststoff erhielt. Fp. 235 bis 240°.

Analyse:

Gefunden: C 57,29; H 4,34 %
 Berechnet für C₁₉H₁₅O₇Na. H₂O : C 57,58; H 4,33 % .

Beispiel 42

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxyphenoxypropan

15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 22,2 g 4-Carbäthoxyphenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Feststoff mit Äther verrieben, wobei man 23,0 g eines gelben Pulvers erhielt. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man blaßgelbe Nadeln von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxyphenoxypropan, Fp. 104 bis 105,5°C.

Analyse:

Gefunden:

C 64,26; H 6,04 %

Berechnet für $C_{20}H_{22}O_7$:

C 64,16; H 5,92 %

B e i s p i e l 43

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxy-phenoxypropan

Zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 3,0g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 200 cm³ trockenem Äther wurde eine Lösung von 15,0 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxyphenoxypropan in 15 cm³ Diäthylalat gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann auf 100 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man ein orangefarbenes Öl erhielt. Dieses wurde in 100 cm³ 96%igem Äthanol gelöst, das 5 Tropfen Salzsäure enthielt und die Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wurde dann unter vermindertem Druck abgedampft, wobei man 18,65 g eines beigen Feststoffes erhielt. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man weiße Prismen von 1-(2-Carbäthoxy-chromon-5-yloxy)2-hydroxy-3-p-carbäthoxy-phenoxypropan, Fp. 133,5 bis 135°C.

Analyse:

Gefunden:

C 63,37; H 5,17 %

Berechnet für $C_{24}H_{24}O_9$:

C 63,15; H 5,30 %

309836/1214

B e i s p i e l 44

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxyphenoxypropan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%igem Äthanol wurde zu einer Lösung von 9,13 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxyphenoxypropan in 100 cm³ 96%igem Äthanol zugegeben. Die Suspension wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das Äthanol dann unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in heißem Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt und die Lösung filtriert und abgekühlt. Es fielen 1,5 g eines weißen Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-p-carbäthoxyphenoxypropan-Na-salz aus, Fp. 215 bis 220 C.

Analyse:

Gefunden:	C 58,19; H 4,00 %
Berechnet für C ₂₂ H ₁₉ O ₉ Na	C 58,7 ; H 4,26 % .

B e i s p i e l 45

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 17,8 g 2,5-Dimethylphenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, wobei man ein dunkles viskoses Öl erhielt, das bald kristallisierte. Der klebrige Feststoff wurde mit

309836/1214

- 50 -

Äther verrieben, filtriert und mit kleinen Mengen von Äther gewaschen, wobei man 15,6 g cremefarbenes Pulver von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan, Fp. 104 bis 105°O erhielt.

Analyse:

Gefunden:

C 68,72; H 6,51 %

Berechnet für $C_{19}H_{22}O_5$:

C 69,07; H 6,71 % .

B e i s p i e l 46

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan

Zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 3,0 g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 200 cm³ trockenem Äther wurde eine Lösung von 13,2 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan in 15 cm³ Diäthyloxalat gegeben. Die entstehende Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann auf 100 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man ein gelbes Öl erhielt. Dieses wurde in 100 cm³ 96%igem Äthanol gelöst, das 10 Tropfen Salzsäure enthielt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Entfernen des Äthanols unter vermindertem Druck erhielt man 15,2 g eines gelben gummiartigen Produktes von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan, das nicht kristallisiert werden konnte.

- 51 -

309836/1214

Beispiel 47

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,2 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%igem Äthanol wurde zu einer Lösung von 12,4 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)propan in 50 cm³ 96%igem Äthanol gegeben. Die entstehende Suspension wurde 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt, abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert, mit einer kleinen Menge Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 8,5 g eines weißen Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,5-dimethylphenoxy)-propan-Na-salz, Fp. 228 bis 230°C, erhielt.

Analyse:

Gefunden: C 60,42; H 5,01 %

Berechnet für C₁₉H₁₉O₇Na. 1/2H₂O: C 60,71; H 4,85 %

Beispiel 48

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan

Eine Lösung von 15,2 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 19,2 g 2-n-Propylphenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem

Druck entfernt, wobei man ein dunkles Öl erhielt, das bald kristallisierte. Der kläbrige Rückstand wurde mit Äther verrieben, filtriert und nacheinander mit kleinen Mengen Äther gewaschen, wobei man 17,8 g eines hellgelben Pulvers von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan, Fp. 85 bis 86,5°C erhielt.

Analyse:

Gefunden:	C 69,41 %; H 6,82 %
Berechnet für $C_{20}H_{24}O_5$:	C 69,75 %; H 7,02 %

B e i s p i e l 49

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan

Zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 3,0 g Natrium und 30 cm³ Äthanol in 200 cm³ trockenem Äther wurde eine Lösung von 13,8 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan in 15 cm³ Diäthyloxalat gegeben. Die entstehende Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und auf 100 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 25 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden unter vermindertem Druck eingedampft, dann in ein Gemisch aus 100 cm³ Äthanol und 10 Tropfen Salzsäure gelöst. Diese Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man 19,0 g eines viskosen

gelben Öles, das nicht verfestigt werden konnte, von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan.

B e i s p i e l 50

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,2 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%-igen Äthanol wurde zu einer Lösung von 12,8 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan in 50 cm³ 96%igem Äthanol gegeben. Die entstehende Suspension wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, der Feststoff abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 8,3 g eines weißen Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2-n-propylphenoxy)propan-Na-salz erhielt, Fp. 226 bis 228°C.

Analyse:

Gefunden: C 60,18 %; H 5,18 %
Berechnet für C₂₂H₂₁O₇Na.H₂O: C 60,26 %; H 5,29 % .

B e i s p i e l 51

1-(4-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-p-cyanophenoxypropan

Eine Lösung von 15,2 g 2,5-Dihydroxyacetophenon, 17,5 g p-Cyanophenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung

von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 75 cm³ 2-Äthoxy-Äthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck verdampft, wobei man einen beigen Feststoff erhielt. Dieser wurde mit etwas Äther verrieben und filtriert, wobei man ein blaßes gelbes Pulver erhielt (28,6 g). Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man weiße Nadeln von 1-(4-Acetyl-3-hydroxy-phenoxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan, Fp. 161,5 bis 163°C.

Analyse:

Gefunden: C 66,22 %; H 5,16 %; N 4,14 %

Berechnet für C₁₈H₁₇NO₅: C 66,05 %; H 5,24 %; N 4,28 % .

B e i s p i e l 52

1-(2-Carbäthoxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan

Zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther wurde eine Lösung von 26,2 g 1-(4-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan und 30 cm³ Diäthyloxalat in 100 cm³ Dimethylsulfoxid gegeben. Nach 2stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde die Suspension auf 200 g Eis gegossen, mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser angesäuert und die Ätherschicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit 3 x 50 cm³ Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 cm³ Äthanol, enthaltend 20 Tropfen konzentrierte Salzsäure, gelöst und die

Lösung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Entfernen des Äthanol unter vermindertem Druck erhielt man 24,6 g eines Feststoffes. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man weiße Kristalle von 1-(2-Carbäthoxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan, Fp. 170 bis 172°C.

Analyse:

Gefunden:	C 64,75 %; H 4,80 %; N 3,46 %
Berechnet für $C_{22}H_{19}NO_7$:	C 64,54 %; H 4,68 %; N 3,42 %

B e i s p i e l 53

1-(2-Carboxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)-propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%igem Äthanol wurde zu einer Lösung von 16,1 g 1-(2-Carbäthoxychromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan in 100 cm³ 96%igem Äthanol gegeben. Die entstehende Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, filtriert und der beige Niederschlag mit einer kleinen Menge Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 10,7 g eines beigen Pulvers von 1-(2-Carboxy-chromon-7-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan-Na-salz erhielt, Fp. 210 bis 215°C.

Analyse:

Gefunden:	C 56,88;	H 3,53;	N 3,15 %
Berechnet für $C_{20}H_{14}NO_7Na \cdot H_2O$:	C 57,02;	H 3,83;	N 3,33 %

B e i s p i e l 54

1-(3-Acetyl-4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyanophenoxy)-propan

Eine Lösung von 30,4 g 2,5-Dihydroxyacetophenon, 35,0 g p-Cyanophenylglycidyläther und 10 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 150 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 72 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, wobei man ein dunkles viskoses Öl erhielt, das sich schnell verfestigte. Dieser Feststoff wurde mit Äther in einem Soxhlet-Apparat extrahiert und der Äther dann entfernt, wobei man einen gelben Feststoff erhielt. Dieser wurde mit einer kleinen Menge Äthanol verrieben, abfiltriert, mit etwas weiterem Äthanol gewaschen und getrocknet. Etwas weitere Substanz wurde erhalten, indem man den Rückstand aus der Soxhlet-Hülse vermahlte und mit siedendem Äther extrahiert. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man zitronengelbe Nadeln von 1-(3-Acetyl-4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan, Fp. 118 bis 120°C.

Analyse:

Gefunden:

C 66,01 %; H 5,20 %; N 4,19 %

Berechnet für C₁₈H₁₇NO₅ :

C 66,05 %; H 5,24 %; N 4,28 % .

B e i s p i e l 55

1-(2-Carbäthoxychromon-6-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan

Zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt wor-

den war aus 6,0 g Natrium und 60 cm Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther und 50 cm³ Dimethylsulfoxid wurde eine Suspension von 26,2 g 1-(3-Acetyl-4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan in 30 cm³ Diäthyloxalat zugegeben. Die entstehende Suspension wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und auf 200 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 50 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man einen gelben Feststoff erhielt. Dieser wurde in 200 cm³ Äthanol, enthaltend 20 Tropfen Salzsäure, gelöst, und die Lösung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der beige Feststoff (20,0 g) abfiltriert. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Dioxan erhielt man 17,3 g blaß-gelber Kristalle von 1-(2-Carbäthoxychromon-6-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan, Fp. 150 bis 152°C.

Ein Anteil davon wurde erneut aus Äthanol umkristallisiert, wobei man cremefarbene Kristalle erhielt.
Fp. 151 bis 152°C.

Analyse:

Gefunden:

C 64,34 %; H 4,52 %; N 3,31 %

Berechnet für C₂₂H₁₉NO₇:

C 64,54 %; H 4,68 %; N 3,42 %.

B e i s p i e l 56

1-(2-Carboxychromon-6-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)-propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 50 cm³ Äthanol wur-

de zu einer Lösung von 16,1 g 1-(2-Carboxychromon-6-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan in 100 cm³ Äthanol gegeben. Die entstehende Suspension wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, filtriert und der Feststoff mit etwas Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei man 16,5 g eines blaßgelben Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-6-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-cyanophenoxy)propan-Na-salz erhielt, Fp. 285 bis 290°C.

Analyse:

Gefunden: C 57,15 %; H 3,60 %; N 3,23 %

Berechnet für C₂₀H₁₄NO₇Na.H₂O: C 57,02 %; H 3,83 %; N 3,33 % .

B e i s p i e l 57

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluor-methylphenoxy)propan

30,4 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 43,6 g m-Trifluor-methylphenylglycidyläther und 20 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 150 cm³ Äthoxyäthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck abgedampft, wobei man einen festen Rückstand erhielt. Dieser wurde mit Äther verrieben, abfiltriert und mit Äther gewaschen, wobei man 52,0 g eines gelben Feststoffes erhielt. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man cremefarbene Nadeln von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluormethylphenoxy)propan, Fp. 110 bis 112°C.

Analyse:

Gefunden:

C 58,55 %; H 4,82 %; F 15,18 %

Berechnet für $C_{18}H_{17}F_3O_5$:

C 58,3 %; H 4,63 %; F 15,4 %.

B e i s p i e l 58

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluor-methylphenoxy)propan

Eine Suspension von 29,6 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluormethylphenoxy)propan in 30 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natrium-äthoxid, das hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther zugegeben. Die entstehende Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und auf 200 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 100 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 50 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in 100 cm³ 96%igem Äthanol gelöst, zu dem 20 Tropfen Salzsäure zugegeben worden waren. Diese Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, das Äthanol dann unter vermindertem Druck entfernt, wobei man einen beigen Feststoff erhielt, der aus wäßrigem Äthanol auskristallisierte, wobei man 19,5 g weiße Nadeln von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluormethylphenoxy)propan erhielt, Fp. 70 bis 75°C.

Analyse:

Gefunden:

C 55,62 %; H 4,08 %; F 11,76 %

Berechnet für $C_{22}H_{19}F_3O_7 \cdot H_2O$:

C 56,2 %; H 4,51 %; F 12,1 %.

309836/1214

Beispiel 59

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluormethylphenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%igem Äthanol wurde langsam unter Rühren zu einer heißen Lösung von 18,1 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(m-trifluormethylphenoxy)propan in 100 cm³ 96%igem Äthanol gegeben. Das entstehende Gemisch wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann aus Wasser umkristallisiert, wobei man 14,25 g durchscheinend weißer Flocken von 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(m-tri-fluormethylphenoxy)propan-Na-salz erhielt, Fp. 235 bis 237°C.

Analyse:

Gefunden:

C 49,90 %; H 3,66 %; F 12,41 %

Berechnet für C₂₀H₁₄F₃O₇Na.2H₂O: C 49,80 %; H 3,76 %; F 11,82 % .

Beispiel 60

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan

Eine Lösung von 30,4 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 43,8 g 2,4-Dichlorphenylglycidyläther und 20 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 150 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 60 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, wobei man ein gelbes Öl erhielt. Dies wurde mit Äther verrieben, wobei man einen Feststoff erhielt, der abfiltriert, mit Äther gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Man erhielt 36,1 g gelber Nadeln von

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan, Fp. 130 bis 132°C.

Analyse:

Gefunden: C 54,84 %; H 4,32 %; Cl 19,04 %

Berechnet für $C_{17}H_{16}Cl_2O_5$: C 55,1 %; H 4,35 %; Cl 19,11 %

B e i s p i e l 61

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan

Eine Suspension von 29,6 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan in 30 cm³ Diäthyl-oxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther gegeben. Das entstehende Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und dann auf 200 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit 3 x 50 cm³ Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge zu einem roten Öl eingedampft. Dieses wurde in 100 cm³ 96%igem Äthanol gelöst, das 10 Tropfen Salzsäure enthielt und die Lösung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, wobei man ein rotes Öl erhielt, das sich beim Verreiben mit Äther verfestigte. Dieser Feststoff wurde aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 30,5 g creme-farbene Kristalle von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan, Fp. 98 bis 100°C.

Analyse:

Gefunden: C 55,18 %; H 4,23 %; Cl 15,24 %

Berechnet für $C_{21}H_{18}Cl_2O_7$: C 55,6 %; H 4,01 %; Cl 15,64 %.

Beispiel 62

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 50 cm³ Äthanol wurde unter Rühren zu einer heißen Lösung von 18,12 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(2,4-dichlorphenoxy)propan in 100 cm³ 96%igem Äthanol gegeben. Die entstehende Suspension wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Er wurde dann in heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 11,9 g eines grauweißen Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-2-(2,4-dichlorphenoxy)propan-Na-salz, Fp. 231 bis 233°C.

Analyse:

Gefunden:

C 47,47 %; H 3,37 %; Cl 14,23 %

Berechnet für C₁₉H₁₃Cl₂O₇Na.2H₂O: C 47,22 %; H 3,55 %; Cl 14,67 %.

Beispiel 63

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorphenoxy)-propan

Eine Lösung von 30,4 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 33,6 g p-Fluorphenylglycidyläther und 1 cm³ einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 150 cm³ 2-Äthoxy-Äthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das verbleibende viskose Öl mit Äther verrieben, abfiltriert und mit Äther gewaschen, wobei man ein gelbes

- 63 -

Pulver erhielt. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man 39,2 g cremefarbener Nadeln von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorophenoxy)propan, Fp. 111 bis 113°C.

Analyse:

Gefunden:	C 63,68 %; H 5,48 %; F 5,89 %
Berechnet für $C_{17}H_{17}FO_5$:	C 63,74 %; H 5,35 %; F 5,93 % .

B e i s p i e l 64

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorophenoxy)propan

Eine Suspension von 25,6 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorophenoxy)propan in 30 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid zugegeben, das hergestellt worden war aus 6,0 g Natrium und 60 cm³ Äthanol in 400 cm³ trockenem Äther. Das Gemisch wurde dann 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und auf 200 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 24 cm³ Essigsäure in 160 cm³ Wasser wurde die ätherische Schicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 3 x 50 cm³ Äther gewaschen. Die organischen Auszüge wurden zusammengegeben und unter vermindertem Druck zu einem gelben Öl eingeengt. Dieses wurde in 100 cm³ Äthanol gelöst, enthaltend 10 Tropfen Salzsäure und die Lösung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der gelbe Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 22,0 g cremefarbene Kristalle von 1-(2-Carbäthoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorophenoxy)propan erhielt, Fp. 112 bis 114°C.

- 64 -

309836/1214

Analyse:

Gefunden:

C 62,61%; H 4,89%; F 4,80 %.

Berechnet für $C_{21}H_{19}FO_7$:

C 62,68%; H 4,76%; F 4,72 %.

B e i s p i e l 65

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-fluor-
phenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 50 cm³ 96%igem Äthanol wurde langsam unter Rühren zu einer heißen Lösung von 16,08 g 1-(2-Carbäthoxy-chromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorphenoxy)propan in 100 cm³ 96%igem Äthanol gegeben. Die entstehende Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, mit einer kleinen Menge Äthanol gewaschen und getrocknet. Der cremefarbene Feststoff wurde in heißem Wasser gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten 15,0 g eines weißen Feststoffes von 1-(2-Carboxy-chromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(p-fluorphenoxy)propan-Na-salz aus, Fp. 228 bis 230°C.

Analyse:

Gefunden:

C 56,20 %; H 3,76 %; F 4,72 %

Berechnet für $C_{19}H_{14}FO_7Na \cdot 1/2H_2O$: C 56,30 %; H 3,73 %; F 4,69 %.B e i s p i e l 66

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan

Eine Lösung von 7,6 g 2,6-Dihydroxyacetophenon, 10,25 g 4-Cyano-3-methoxyphenylglycidyläther und 5 Tropfen einer 40%igen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in

37,5 cm³ 2-Äthoxyäthanol wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck blieb ein beiger Feststoff zurück. Dieser wurde mit Äther verrieben, filtriert und mit einem Gemisch aus Äthanol und Äther gewaschen, wobei man 12,15 g eines hellgelben Feststoffes von 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan erhielt, Fp. 155 bis 157°.

B e i s p i e l 67

1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan

Eine Suspension von 11,9 g 1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan in 12,4 cm³ Diäthyloxalat wurde zu einer Suspension von Natriumäthoxid, das hergestellt worden war aus 2,3 g Natrium und 25 cm³ Äthanol in 200 cm³ trockenem Äther gegeben. Dann wurden 100 cm³ Dimethylsulfoxid zugegeben, um den Feststoff zu lösen und die Lösung wurde 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und auf 100 g Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit einer Lösung von 12 cm³ Essigsäure in 80 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 4 x 150 cm³ Äther extrahiert. Das Lösungsmittel wurde dann von den vereinigten organischen Schichten unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 100 cm³ Äthanol gelöst, zu dem 1 cm³ Salzsäure zugegeben worden war. Die Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und das Lösungsmittel entfernt, wobei man eine gelbe gummiartige Substanz erhielt. Beim Verreiben mit einem Äther-Äthanol-Gemisch erhielt man 10,2 g eines gelben Feststoffes. Dieser wurde 2 x aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 4,3 g eines weißlichen

309836/1214

Feststoffes von 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan, Fp. 143 bis 145°C, erhielt.

Beispiel 68

1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan-Na-salz

Eine Lösung von 0,4 g Natriumhydroxid in 25 cm³ Äthanol wurde langsam zu einer heißen Suspension von 4,3 g 1-(2-Carbäthoxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan in 50 cm³ Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde dann 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die entstehende Suspension wurde heiß filtriert und mit wenig heißem Äthanol gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und gefriergetrocknet. Beim nochmaligen Waschen des Produkts mit heißem Äthanol erhielt man 3,0 g eines weißen Feststoffes von 1-(2-Carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxy-3-(4-cyano-3-methoxyphenoxy)propan-Na-salz, Fp. 259 bis 261°C.

Beispiel 69

Antiallergische Aktivität repräsentativer Verbindungen

Repräsentative Verbindungen aus den oben angegebenen Beispielen wurden auf ihre antiallergische Wirksamkeit bei Ratten nach dem passiven Hautanaphylaxis-Test (im folgenden als PCA bezeichnet) unter Verwendung von Eialbumin als Antigen untersucht.

PCA ist eine experimentell verursachte allergische Reaktion

- 67 -

die sich in der Haut von Testtieren nach intravenöser Injektion eines Antigens entwickelt. Die Intensität derartiger PCA-Reaktionen wird bestimmt, indem man den Durchmesser der Quaddeln mißt, die sich in der Haut der Testtiere bilden. Einzelheiten des PCA-Tests finden sich bei I. Motar in Life Sciences, 1: 465 (1963); und B. Ogilvie, in Immunology, 12: 113 (1967).

In der folgenden Tabelle ist ID_{50} die Dosis, die den Durchmesser der Quaddel um 50 % verringert, wenn die Substanz intravenös zusammen mit einem Antigen verabreicht wird. Es wurden mindestens drei Gruppen von 5 Ratten verwendet, um die ID_{50} für jede untersuchte Verbindung zu bestimmen. Die verwendete Vergleichsverbindung war Dinatriumchromoglycat (DSCG). Die untersuchten Verbindungen sind angegeben durch die Nummer des Beispiels, in dem sie beschrieben sind.

Beispielnummer der untersuchten Verbindung	ID_{50} (μ Mol/kg)
4	6,25
8	6,50
11	5,50
15	20,00
19	7,00
34	2,50
35	0,75
38	3,60
41	14,00
44	8,25

- 68 -

309836/1214

Beispiel 70

Dauer der antiallergischen Wirksamkeit

Die Dauer der antiallergischen Wirksamkeit für repräsentative Verbindungen der obigen Beispiele wurde ebenfalls nach dem PCA-Test, der in Beispiel 69 beschrieben ist, bestimmt. In jedem Falle wurden 25 μ Mol der zu untersuchenden Verbindung 10 Minuten vor der Injektion des Eialbuminantigens an Ratten verabreicht. Die folgende Tabelle gibt den mittleren Reaktionsdurchmesser der Quaddeln in mm für die in den oben beschriebenen Beispielen angegebene Verbindungen und für Dinatriumchromoglycat (DSCG) an. Um eine möglichst hohe Deutlichkeit der Ergebnisse zu erzielen, wurde die Wirksamkeit jeder Verbindung direkt mit DSCG verglichen, wobei Gruppen von 10 Tieren verwendet wurden, die beliebig aus der gleichen Population gewählt worden waren.

TABELLE:

309836/1214

Beispielnummer der untersuchten Ver- bindung	Mittlerer Reaktionsdurchmesser in mm	
	nach 25 µMol/kg der untersuchten Verbindung	nach 25 µMol/kg DSCG
4	13,0 ± 0,3	13,4 ± 0,3
8	6,4 ± 0,4	10,6 ± 0,7
11	2,8 ± 0,4	10,6 ± 0,7
15	11,0 ± 0,5	10,6 ± 0,7
19	10,3 ± 0,2	9,7 ± 0,3
35	8,9 ± 0,7	8,9 ± 0,8
38	11,2 ± 0,3	9,7 ± 0,3
44	6,1 ± 0,4	8,6 ± 0,3
57	8,4 ± 0,5	8,6 ± 0,3
62	1,3 ± 0,5	8,6 ± 0,3
65	12,2 ± 0,2	12,3 ± 0,2

Beispiel 71Akute Toxizität

Die akute Toxizität repräsentativer Verbindungen nach den oben angegebenen Beispielen wurde bei Ratten bestimmt. Die untersuchten Verbindungen wurden intravenös entweder in 40 cm³/kg physiologischer Kochsalzlösung oder 10 mg/kg Propylen^{glykol} und Salzlösung verabreicht. Verbindungen, die in Salzlösung unlöslich sind, wurden in 10 mg/kg Propylen^{glykol} und

Salzlösung verabreicht. Die Tiere wurden eine Woche nach Verabreichung der in der folgenden Tabelle angegebenen Verbindungen beobachtet. Die verabreichte Dosis stellt die maximale Dosis dar, die möglich ist und sie wird durch Löslichkeitsfaktoren bestimmt. Die in der Tabelle verwendete ID₅₀ besitzt die in Beispiel 69 angegebene Bedeutung. Die zu untersuchenden Verbindungen sind durch die Nummer der jeweiligen Beispiele bezeichnet.

Beispielnummer der untersuchten Verbin- dung	Dosis		Therapeuti- sches Verhält- nis (Dosis/ ID ₅₀)
	mg/kg	/µMol/kg	
4	800	2116	> 339
8	120	263	> 40
11	144	341	> 43
15	532	1248	> 62
19	800	2039	> 281
34*	86	210	> 84
35	1000	2375	> 3166
38	286	632	> 173
DSCG	1000	1953	> 1149

*1 Propylenglykol/Salzlösung

PATENTANSPRÜCHE:-

309836/1214

DR. ING. F. WUESTH
 DR. E. v. PECHMANN
 DR. ING. D. BEHRENS
 DIPL. ING. R. GOETZ
 PATENTANWÄLTE

eingegangen am 12. 4. 73

2301541

Patente der Dringl.
Nummer 1-7

MÜNCHEN 80
 SCHWEIGERSTRASSE 2
 TELEFON (0811) 602051
 TELEX 524070
 TELEGRAMME:
 PROTECPATENT MÜNCHEN

12. April 1973

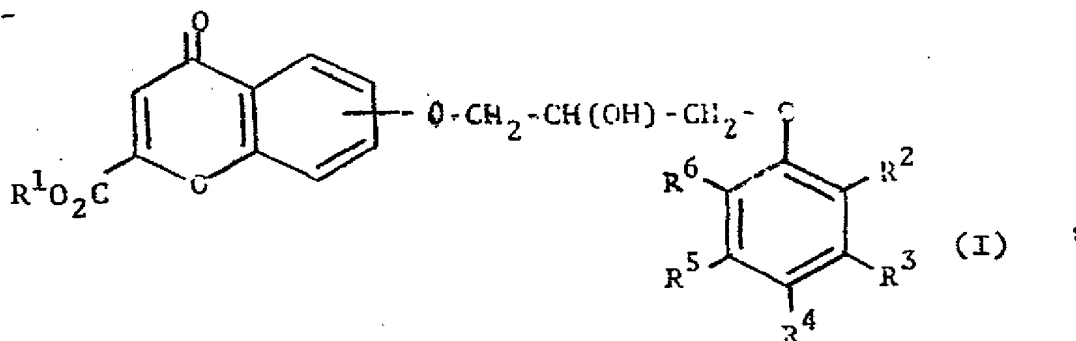
74

P 23 01 541.0

1A-42 457

P A T E N T A N S P R Ü C H E

- 1) 1-(2-substituierte Chromonyloxy)-2-hydroxy-3-(substituierte Phenoxy)propane der Formel:



in der R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein nicht toxisches pharmazeutisch geeignetes Kation und R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxygruppe, eine Carbalkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Trihalogenmethan-, Nitro- oder Cyanogruppe be-

- 2 -

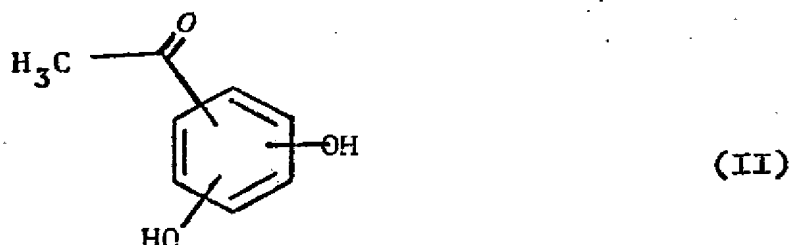
309836/1214

eingegangen am 12.4.73
2301541

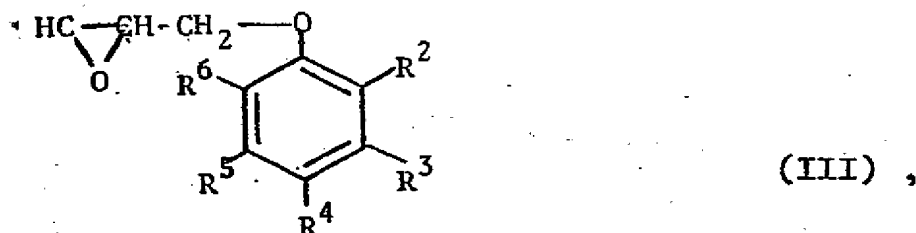
- 2 -
72

deutet.

2) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Dihydroxyacetophenon der Formel:



umsetzt mit einem substituierten Phenylglycidyläther der Formel:



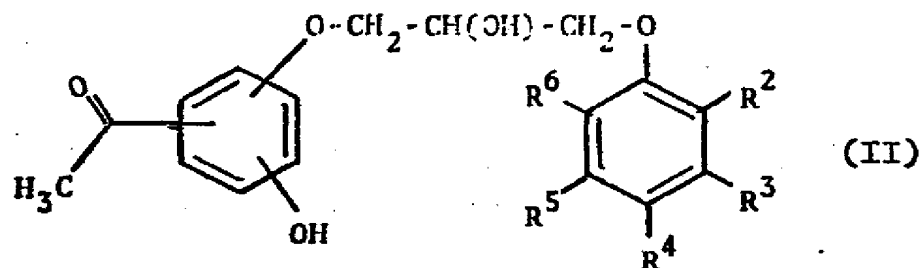
in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carbalkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxygruppe, eine Trihalogenmethan-, Nitro- oder Cyanogruppe bedeuten, in einem Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators und das entstehende Bis-(substituierte phenoxy)propan der Formel:

- 3 -

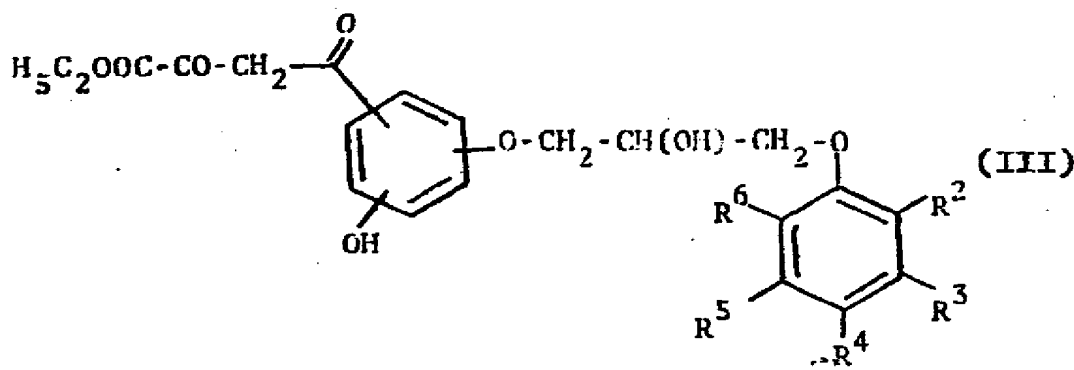
309836/1214

ORIGINAL INSPECTED

- 3 -
43



in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, kondensiert mit Diäthyloxalat und das Zwischenprodukt der Formel:



in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem cyclisierenden Lösungsmittelgemisch, wie Eisessig/konzentrierte Schwefelsäure oder Salzsäure/niederes Alkanol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, umgesetzt.

3) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Dihydroxyacetophenon 2,6-Dihydroxyacetophenon, 2,4-Dihydroxyacetophenon und/oder 2,5-Dihydroxyacetophenon verwendet.

eingegangen am 14.4.73

2301541

- 4 -
74

- 4) Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel 2-Äthoxyäthanol und als Katalysator Benzyltrimethylammoniumhydroxid verwendet.
- 5) Arzneimittel mit antialergischer Wirksamkeit enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 als Wirkstoff.

62V

309836/1214